



DEUTSCHES
PATENTAMT

② Aktenzeichen:
② Anmeldetag:
④ Offenlegungstag:

P 31 45 736.3
19. 11. 81
26. 5. 83

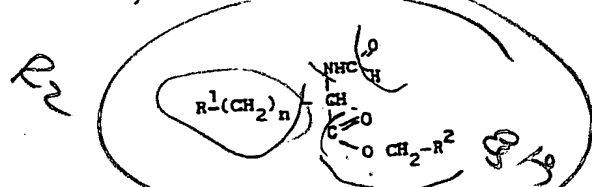
⑦ Anmelder:
BASF AG, 6700 Ludwigshafen, DE

⑧ Erfinder:
Böll, Walter, Dipl.-Chem. Dr., 6701 Dannstadt, DE; Kröner,
Michael, Dipl.-Chem. Dr., 6800 Mannheim, DE; Beyer,
Karl-Helz, Dipl.-Chem. Dr., 6710 Frankenthal, DE; Hertel,
Dieter, 6901 St. Ilgen, DE

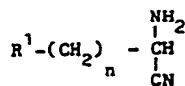
Behördeneigentum

④ Verfahren zur Herstellung von N-Formyl-α-aminosäureestern

N-Formyl-α-aminosäureestern der Formel



in der n den Wert 0 oder 1 und R¹ Wasserstoff oder, falls n = 1 ist, auch einen Alkylrest mit bis zu 4 C-Atomen; die Methoxygruppe oder die Methylthiomethylengruppe bedeutet und R² eine Alkylgruppe von bis zu 5 C-Atomen, vorzugsweise die Isopropylgruppe darstellt, erhält man, indem man ein Aminonitril der Formel



in der R¹ und n die vorstehende Bedeutung hat, wie es bei der Strecker'schen Aminosäuresynthese als Zwischenprodukt anfällt, mit einem Alkohol in Gegenwart von Chlorwasserstoff und vorzugsweise in Gegenwart von viel Wasser, wie bei der Bildung des Aminonitrils aus seinem Cyanhydrin anfällt,

umsetzt und das Umsetzungsprodukt mit überschüssigem Formamid, vorzugsweise oberhalb von 100° C, umsetzt.
(31 45 736)

DE 3145736 A1

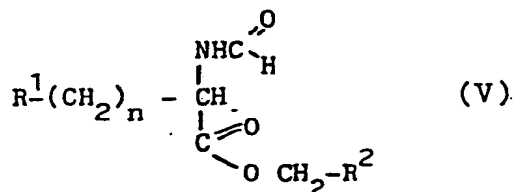
DE 3145736 A1

BASF Aktiengesellschaft

O.Z. 0050/35581

Patentanspruch

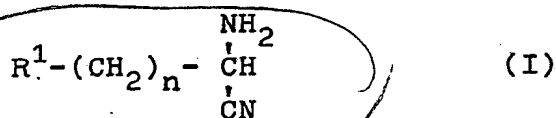
1. Verfahren zur Herstellung von N-Formyl- α -aminosäureestern der Formel (V)



wobei

n den Wert 0 oder 1 und R^1 Wasserstoff oder, falls $n = 1$ ist, auch einen Alkylrest mit bis zu 4 C-Atomen, die Methoxygruppe oder die Methylthiomethylengruppe bedeutet und

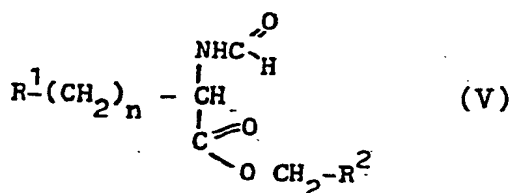
R^2 eine Alkylgruppe von bis zu 5 C-Atomen darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Aminonitril der Formel (I)



in der R^1 und n die vorstehende Bedeutung hat, mit einem entsprechenden Alkohol in Gegenwart von Chlorwasserstoff und von mindestens soviel Wasser, wie bei der Bildung des Aminonitrils aus seinem Cyanhydrin anfällt, umsetzt und das Umsetzungsprodukt mit überschüssigem Formamid bei bis zu 160°C umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die n-Propyl-, n-Butyl- oder Isobutylester herstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß man das Umsetzungsprodukt aus Aminonitril und Al-
kohol mit Formaldehyd bei über 100°C umsetzt.
- 5 4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
daß man α-Alaninnitril einsetzt.
5. Neuer Stoff der allgemeinen Formel (V)



15 worin

R¹ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat und
R² eine Isopropylgruppe bedeutet.

- 20 6. Neuer Stoff der allgemeinen Formel V,
worin R¹ die Methoxygruppe bedeutet und R² die Bedeutung
gemäß Anspruch 1 hat.
- 25 7. α-Alaninisobutylester.

30

35

Verfahren zur Herstellung von N-Formyl- α -aminosäureestern

Es ist bekannt, zur Herstellung von N-Formylaminosäure-
estern Aminosäureester mit Ameisensäure bzw. einem Gemisch
aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid umzusetzen. Bei
diesem Verfahren ist es jedoch erforderlich, die nach der
Veresterung der aminosäuren Salze beispielsweise als Hydro-
chloride anfallenden Aminosäureester zuvor in die freien
Verbindungen zu überführen.

Eine verbesserte Verfahrensweise wird in der DE-AS 1 201 357
beschrieben. Hierbei werden zunächst die Aminosäureester-
hydrochloride hergestellt und diese mit Formamid umgesetzt.
Es handelt sich dabei im Prinzip um eine Umamidierung, bei
der festes Ammonchlorid gebildet wird.

Eine Variante dieser Verfahren wird von japanischen Autoren
(Bull. Soc., Japan 1972, 45, 197-18) beschrieben. Hierbei
werden die N-Formylaminosäureester durch Erhitzen der zu-
grunde liegenden Aminosäuren und Alkohole mit Ameisensäure
im Autoklav auf 170° hergestellt.

Die beschriebenen Verfahren haben jedoch wesentliche Nach-
teile:

1. Ausgangsstoffe sind fertige Aminosäuren oder sogar
deren Ester, die somit zuvor in einem eigenen Verfahren
gewonnen werden müssen.
2. Nach der Veresterungsreaktion muß der überschüssige Al-
kohol und überschüssiger Chlorwasserstoff unter ver-
mindertem Druck abgetrennt werden.

3. Nach der Formylierung mit Formamid muß ein Lösungsmittel zugesetzt und festes Ammonchlorid abgetrennt und gewaschen werden. Dieser Umstand ist technisch besonders unerwünscht, weil Feststoffanfall i.a. arbeitsintensiv ist.

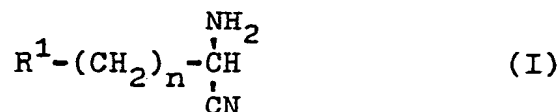
4. Die angegebenen Ausbeuten liegen zwischen nur 35% und etwa 70% bezogen auf die eingesetzte Aminosäure.

5. Im Falle des japanischen Verfahrens muß darüber hinaus ein hoher Überschuß von Ameisensäure (3 mol/mol Aminosäure) entfernt werden.

Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung eines vereinfachten Verfahrens, das die Handhabung hoher Überschußmengen an Reaktionsteilnehmern und i.a. auch das Auftreten von Feststoffen im Reaktionsablauf vermeidet und weitere Vorteile hat.

Die Erfindung macht sich die Tatsache zunutze, daß Aminosäuren im technischen Maßstab vorzugsweise nach dem Strecker'schen Verfahren aus Aldehyden, Blausäure und Ammoniak über die Cyanhydrine bzw. Aminonitrile gewonnen werden und geht daher aus von den Aminonitrilen.

Sie betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Formylaminosäureestern durch Umsetzung von Aminonitrilen der allgemeinen Formel (I)



wobei

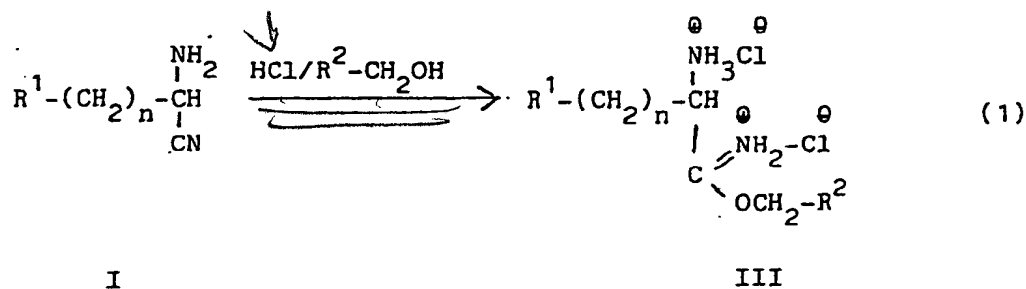
n den Wert 0 oder 1 und R¹ Wasserstoff oder, falls

n = 1 ist, auch einen Alkylrest mit bis zu 4 C-Atomen, die Methoxygruppe oder die Methylthiomethylengruppe bedeutet, mit einem primären Alkohol in Gegenwart von Chlorwasserstoff und von mindestens soviel Wasser, wie bei der Umsetzung des Cyanhydrins mit Ammoniak zum Aminonitril nach der Strecker'schen Synthese frei wird.

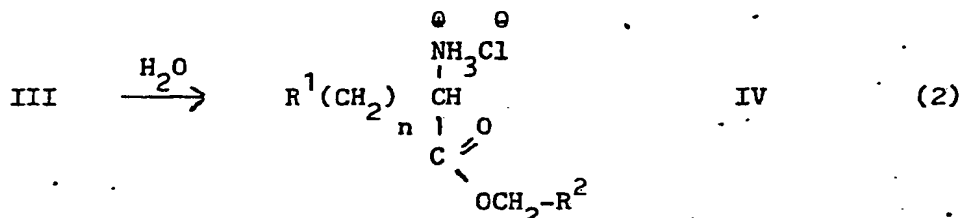
Die Erfindung geht vorzugsweise aus von dem bei der Herstellung des Aminonitrils anfallenden Rohprodukt, dem zweckmäßig ein Teil des darin enthaltenen Ammoniaks durch eine Behandlung unter vermindertem Druck entzogen worden ist.

Eine vorteilhafte Arbeitsweise zur Entfernung der Hauptmenge an Ammoniak ist z.B. durch Gluud und Klemp in Ber. Ges. Kohletech. 5 (1950) S. 324 ff. beschrieben.

Das erhaltene ammoniakarme Aminonitril, das aber noch mindestens das bei der Vorreaktion entstandene Wasser enthält, kann in Gegenwart von Alkoholen der allgemeinen Formel R^2-CH_2OH (II), in der R^2 eine Alkylgruppe von bis zu 5, vorzugsweise bis zu 3 C-Atomen darstellt, mit gasförmigem Chlorwasserstoff gemäß Gleichung (1)



über das Bishydrochlorid III in das Hydrochlorid der α -Aminosäureester IV gemäß Gleichung (2)

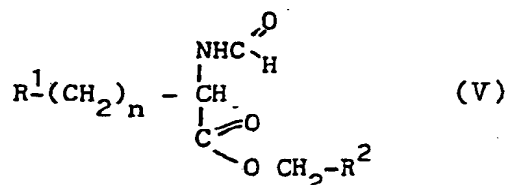


überführt werden.

Die Umsetzung läuft bei einer Temperatur bis zu 160°, vorteilhaft zwischen Raumtemperatur und 120°C ab. Die benötigte Alkoholmenge liegt zwischen 1,5 und 6 mol pro mol Aminonitril, vorzugsweise zwischen 2 und 4 mol, die HCl-Menge zwischen 2 und 4 mol, vorzugsweise zwischen 2,1 und 2,6 mol/mol Aminonitril, wobei der vom restlichen freien Ammoniak verbrauchte Anteil nicht berücksichtigt ist.

Es ist zweckmäßig, das Aminonitril bei möglichst niedriger Temperatur, z.B. unterhalb von etwa 10°C in die Reaktion einzubringen und in vielen Fällen empfiehlt sich auch die Aufbewahrung der wäßrigen Rohgemische bei einer solchen Temperatur.

Setzt man nun ein solches Reaktionsgemisch - wie es anfällt - mit 1 bis 2 mol, vorzugsweise 1,1 bis 1,4 mol Formamid pro mol eingesetztem Aminonitril um, so erhält man in hoher Ausbeute und vorzüglicher Reinheit die formylierten α-Aminosäureester V.



Für eine vollständige Formylierung ist eine Temperatur von über 100°C erforderlich, vorzugsweise 110 bis 130°C.

Die besonderen Vorzüge des Verfahrens liegen darin, daß

- zur Abtrennung von Ammonchlorid keine Lösungsmittel zugesetzt werden müssen;
- bei den Estern von Formyl-aminosäuren mit höheren Alkoholen Ammonchlorid nicht als Feststoff anfällt und somit auch nicht über Schleudern mit nachfolgendem Waschprozeß isoliert werden braucht, sondern als wäßrige Lösung abgetrennt werden kann;
- der etwa nicht umgesetzte Chlorwasserstoff in besonders eleganter Weise durch das überschüssige Formamid in Ammonchlorid und Ameisensäureester überführt wird, der als Nebenausbeute gewonnen werden kann.

Das erfindungsgemäße Verfahren läßt sich außerdem vorteilhafterweise als sog. "Eintopfverfahren" aufziehen und liefert die z.T. neuen Formylester in ausgezeichneter Ausbeute. Z.B. wurde ohne besondere Optimierung eine Ausbeute bis zu 91,3 % über alle Stufen erzielt; nach der fraktionierten Destillation ergab sich eine Reinheit von bis zu 99%. Einen Vergleich zu bekannten Verfahren zeigt die Tabelle 1.

Verwendung finden die N-Formylaminosäureester u.a. für die Synthese von Isocyansäureestern z.B. nach Ugi, Angew. Chem. 77, 492 [1965] und für die Synthese von 5-Alkoxyoxazolen, wichtigen Zwischenprodukten für die Herstellung von Vitamin B6 [Übersicht von König und Böll, Chem. Ztg. 100, 107/8 (1976)].

19-11-81

3145736

BASF Aktiengesellschaft

- 8 - 8

O.Z. 0050/35581

Die Struktur der in den nachfolgenden Beispielen angegebenen Verbindungen (vgl. nachstehende Tabelle) wurde jeweils mit den Mitteln der kernmagnetischen Protonenresonanz-Analyse gesichert.

5

10

15

20

25

30

35

Lit. 2): Bull. Chem. Soc. Jap., 1972

10-11-51

3145736

BASF Aktiengesellschaft

- 8 - 10

O.Z. 0050/35581

Beispiel 1

N-Formylglycinisobutylester

160 g 74,3%iges wäßriges Glycinnitril (2 mol, enthaltend
5 2 mol Wasser und 0,1 mol Ammoniak) werden unter Kühlung
einer Lösung von 170 g HCl-Gas (= 4,66 Mol) in 518 g
(= 7,0 mol) Isobutanol so zugesetzt, daß eine Temperatur von
50°C nicht überschritten wird. Anschließend wird innerhalb
10 von 4 Stunden auf 103°C aufgeheizt (Rückfluß). Man läßt
2 Stunden nachreagieren und setzt dann langsam 117 g
(= 2,6 mol) Formamid zu. Nach 2,5 Stunden Nachreaktions-
zeit unter Rückfluß bei 109°C läßt man auf 60°C abkühlen,
gibt 720 g Wasser zu und trennt 761 g organische Phase ab,
die nach 3maliger Wäsche mit wäßriger Sodalösung und
15 Destillation 270 g N-Formylglycin-isobutylester ergibt,
d.s. 85% Ausbeute; $K_{p0,5}$ mbar = 113 bis 114°C.

Beispiel 2

N-Formylalaninethylester

20 105,8 g auf 0°C gebrachtes 66,2%iges α -Alaninnitril
(1 mol enthaltend 3,7 % Ammoniak/0,23 mol und 23,7 %
Wasser/1,4 mol) werden in eine Lösung von 91,2 g HCl
(2,5 mol) in 184 g Ethanol (4,0 mol) wie im Beispiel 1 be-
25 schrieben zusetzt, innerhalb von 4 Stunden auf 78°C aufge-
heizt und weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur gehalten.
Nun werden 59 g Formamid (= 1,3 mol) in 1 Stunde zugesetzt.
Dann wird 2 Stunden im Autoklaven bei 122°C und einem auto-
genen Druck von 4,3 bar nachbehandelt. Bei Raumtemperatur
30 werden 119,3 g festes Ammonchlorid (= 2,23 mol) isoliert
und aus dem Filtrat nach fraktionierter Destillation
120,3 g 99,2%iger Ester d.s. 82,2% d. Theorie gewonnen.
 $K_{p0,3}$ mbar = 95°C.

35

Beispiel 3

N-Formylalanin-n-propylester

106,3 g auf 0° gebrachtes wäßriges 65,9%iges α -Alaninnitril
5 (1 mol, enthaltend 4,1% NH_3 /0,26 mol) werden einer Lösung von
94,4 g HCl (= 2,6 mol) in 211 g (= 3,5 mol) n-Propanol wie im
Beispiel 1 beschrieben zugesetzt, anschließend wird inner-
halb 2 Stunden auf 90°C erwärmt und weitere 2 Stunden bei
90°C gehalten. Nun werden 59 g Formamid (1,3 mol) innerhalb
10 von 1 Stunde bei 90° zugesetzt und 2 Stunden bei 117° und dem
sich einstellenden Druck von 2 bar nachbehandelt. Bei 60°C
gibt man 363 g Wasser zu, trennt 319 g organischer Phase ab,
wäscht 2mal mit je 40 g 3,4%iger Sodalösung und fraktioniert
im Vakuum. Man erhält 100,5 g 97%igen Ester (GC), d.s.
15 61,3 % d.Th.; $K_{p0,5}$ mbar = 107 bis 110°C.

Beispiel 4

N-Formylalanininisobutylester; technischer Maßstab

20 1525 kg auf 0°C gebrachtes wäßriges 78,0%iges α -Alaninnitril
(17,0 kmol; enthaltend 1,9 % NH_3 /= 1,7 kmol) werden einen
12 000 l fassenden Kessel, der mit einer Lösung von
1 365 kg HCl (= 37,4 kmol) in 3 585 kg (= 48,5 kmol) Iso-
butanol beschickt ist, so zugefahren, daß eine Temperatur
25 von 50°C nicht überschritten wird. Nun wird 2 Stunden auf
110°C erhitzt, dann 956 kg Formamid (= 21,25 kmol) zuge-
pumpt und weitere 2 Stunden am Rückfluß gehalten. Man läßt
auf ca. 60°C abkühlen, setzt 6 073 kg Wasser zu, läßt ab-
sitzen, trennt die organische Phase ab und wäscht 3mal mit
30 Wasser. Man erhält 5 761 kg N-Formylalanininisobutylester als
44%ige Lösung in wäßrigem Isobutanol, d.s. 86,1 % Ausbeute;
für die 99%ige Verbindung findet man K_{p1} mbar = 98 bis 99°C;
 n_D^{20} : 1,4448; d^{25} : 1,022; n^{25} : 28 mPas.

10-11-51

3145736

BASF Aktiengesellschaft

- 10 - 12

O.Z. 0050/35581

Beispiel 5

N-Formylalanin-n-butylester

5 Analog Beispiel 3 werden 106,3 g 0° kaltes α -Alaninnitril mit 222 g n-Butanol (= 3,0 mol) zur Reaktion gebracht und 2 Stunden bei 120°C formyliert. Nach der beschriebenen Auf-
arbeitung mit anschließender fraktionierter Destillation erhält man insgesamt 147,7 g 98,5%igen n-Butylester (GC),
10 d.s. 84,0% d. Theorie; $K_{p_{0,4}}$ mbar = 113 bis 114°C.

Beispiel 6

N-Formylalaninisoamylester

15 106,3 g auf 0°C gebrachtes 65,9% α -Alaninnitril (1 mol enthaltend 4,1 % NH_3 /0,26 mol) werden einer Lösung von 95,4 g HCl (= 2,6 mol) in 269,4 g (= 3 mol) iso-Amylalkohol wie im Beispiel 1 beschrieben zugesetzt, und innerhalb 2 Stunden auf 115°C aufgeheizt. Man läßt in 1 Stunde 59 g Formamid
20 (= 1,3 mol) zulaufen und 2 Stunden am Rückfluß (120°C) siedenden. Nach dem Abkühlen auf 60° werden 363 g Wasser zugesetzt und 388,5 g organische Phase abgetrennt, die nach
2maliger Wäsche mit je 40 g 3,5%iger Sodalösung i.V. fraktioniert wird. Man erhält 162 g 97%igen Ester (GC), d.s.
25 84,0 % d.Th.; $K_{p_{0,4}}$ mbar = 120 bis 124°C.

Beispiel 7N-Formyl- α -aminobuttersäureisobutylester

30 103,4 g auf 0°C gebrachtes wäßriges 81,2 %iges α -Aminobuttersäurenitril (= 1 mol, enthaltend 0,25 % NH_3 /0,015 mol) werden einer 20°C messenden Lösung von 81,7 g HCl (= 2,24 mol) in 222 g Isobutanol (= 3 mol) wie im Beispiel 1 beschrieben zugesetzt, in 2 Stunden auf 104° gebracht, 3,5 Stunden am Rückfluß gehalten und dann mit 59 g Formamid (= 1,3 Mol)
35 umgesetzt. Nach Wasserzugabe, Phasentrennung, Wäsche und

Fraktionierter Destillation erhält man 162,1 g 99%igen Ester (GC), d.s. 85,8% d.Th.; $K_{p0,5}$ mbar = 125 bis 127°C.

Beispiel 8

§ N-Formylnorleucinisobutylester

136,6 g auf 0°C gebrachtes 82%iges α -Aminocapronsäurenitril (entsprechen 1 mol Nitril mit 13,5 % Wasser/1,02 mol/und 0,5 % Ammoniak/0,04 mol werden mit einer Lösung von 87,4 g HCl/2,4 mol in 222 g Isobutanol/3 mol) wie im Beispiel 1 beschrieben zunächst für sich und dann mit 59 g Formamid (= 1,3 Mol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhält man 375 g organische Phase, die nach der Fraktionierung insgesamt 180,6 g N-Formylnorleucinisobutylester entsprechend einer Ausbeute von 84 % d.Th. liefert. $K_{p0,3}$ mbar = 131 bis 132°C.

Beispiel 9

N-Formylleucinethylester

122,5 g auf 0°C gebrachtes wäßriges 78,2%iges Leucinnitril (0,855 mol mit 0,6 % Ammoniak/0,04 mol) werden wie im Beispiel 1 beschrieben mit einer Lösung von 85,5 g HCl (= 2,34 mol) in 184 g Ethanol (= 4,0 mol) umgesetzt, innerhalb von 3 Stunden auf 82°C gebracht und 4 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Man setzt innerhalb 1 Stunde 59 g Formamid (= 1,3 mol) zu und läßt bei 120°C 2 Stunden im verschlossenen Gefäß bei dem sich einstellenden Druck (5,4 bar) nachreagieren. Bei 60°C werden 363 g Wasser zugesetzt. Man erhält 230 g organische Phase, die nach der üblichen Aufarbeitung insgesamt 105 g 96%igen Ester liefert, d.s. 63 % d.Th.; $K_{p0,5}$ mbar = 107 bis 109°C. Die scheinbar geringe Ausbeute wird durch die Tatsache bedingt, daß das Veresterungsmittel (Ethanol) als Lösungsvermittler zwischen den Phasen wirkt. Aus der wäßrigen Phase lassen sich daher

10-11-51

3145736

BASF Aktiengesellschaft

- 74 -

O.Z. 0050/35581

weitere Mengen an Formylester z.B. durch Extraktion gewinnen.

Beispiel 10

5 N-Formylleucinisobutylester

59,7 g auf 0°C gebrachtes wäßriges 82,1%iges Leucinnitril (0,438 mol enthaltend 0,7 % Ammoniak/0,025 mol) werden mit einer Lösung von 42 g HCl (= 1,15 mol) in 111 g Isobutanol (= 1,5 mol) wie im Beispiel 1 beschrieben zunächst für sich und dann mit 29,5 g Formamid (= 0,65 mol) umgesetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 180 g gewaschene organische Phase, die nach fraktionierter Destillation insgesamt 87 g 98,8%igen N-Formylleucinisobutylester liefert, entsprechend einer Ausbeute von 91,3 % d.Th.; Kp_{0,4} mbar = 122 bis 125°C.

Beispiel 11

20 N-Formyl-methoxy- α -alaninisobutylester

121 g auf 0°C gebrachtes 82,6%iges Methoxy- α -alaninnitril (= 1,0 mol enthaltend 0,53 % Ammoniak/0,038 mol) werden mit einer Lösung von 82 g HCl (= 2,25 mol) in 222 g Isobutanol (= 3,0 mol) und mit 59,5 g Formamid (= 1,3 mol) wie im Beispiel 1 beschrieben umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhält man 370 g organische Phase, die nach der destillativen Fraktionierung 160,4 g N-Formylmethoxy- α -alaninisobutylester liefert; Ausbeute: 79 % d.Th.; Kp_{0,1} mbar = 110°C, Fp. 28 bis 30°C.

30

35

Beispiel 12

N-Formyl-methionin-isobutylester

82 g auf 0°C gebrachtes 79,4%iges Methioninnitril (= 0,5 mol
5 enthaltend 0,7 % Ammoniak/0,03 mol) werden zu einer Lösung
von 42,5 g HCl (= 1,16 mol) in 111 g Isobutanol (= 1,5 mol)
unter Kühlen so zudosiert, daß eine Temperatur von 30°C nicht
überschritten wird. Man erhöht innerhalb von 12 Stunden
stufenweise die Temperatur bis auf 60°C, läßt dann 29,5 g
10 Formamid (= 0,65 mol) zulaufen und erhitzt nach 3 Stunden
unter Rückfluß bis auf 117°C. Nach der üblichen Aufarbei-
tung (vgl. Beispiel 1) erhält man 380 g organische Phase,
die nach destillativer Fraktionierung 81,6 g N-Formyl-
-methionin-isobutylester liefert; Ausbeute: 70 % d.Th.,
15 $K_{p0,3}$ mbar = 155 bis 160°C.

20

25

30

35